Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2018

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa , Polska

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **8**

2 Problem zdrowotny **9**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 9

2.2 Etiologia i patogeneza 10

2.3 Rozpoznawanie 10

2.3.1 Ocena stopnia złośliwości 11

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania 12

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 13

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 16

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 19

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 22

2.8 Wybór populacji docelowej 25

3 Interwencja **26**

3.1 Charakterystyka interwencji 26

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 26

3.1.2 Zarejestrowane wskazania 27

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania 27

3.1.4 Mechanizm działania 28

3.1.5 Przeciwwskazania 29

3.1.6 Przedawkowanie 29

3.1.7 Działania niepożądane 29

3.1.8 Kompetencje personelu 31

3.2 Status refundacyjny w Polsce 31

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla kabozantynibu 32

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu 33

3.5 Rekomendacje refundacyjne 33

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 33

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych 34

4 Technologie opcjonalne **36**

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania 36

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce 36

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów 40

4.3.1 Sunitynib 40

4.3.2 Pazopanib 46

4.3.3 Temsyrolimus 49
5 Efekty zdrowotne **53**
6 Rodzaj i jakość dowodów **55**
7 Podsumowanie **56**
Aneks 1. Program lekowy **57**
Spis rysunków **62**
Spis tabel **63**
Bibliografia **64**

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASR	wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. *age-standarised rates*)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. *Summary of Products Characteristic*)
cRCC	rak jasnokomórkowy nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*)
chRCC	rak chromofobny (ang. *chromophobe renal cell carcinoma*)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)
HIF	czynnik wywołany niedotlenieniem tkanek (ang. *hypoxia inducible factor*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN-α	interferon alfa
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MR	rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*)
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. *metastatic renal cell carcinoma*)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	inhibitory kinazy serynowo-treoninowej (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
pRCC	rak brodawkowaty nerki (ang. *papillary Renal Cell Carcinoma*)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
RNK	rak nerkowokomórkowy
RP	Rada Przejrzystości
RTG	rentgenografia (ang. *roentgenography*)
TK	tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
USG	ultrasonografia (ang. *ultrasonography*)

VEGF	czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)
YLL	utracone lata życia (ang. *years of life lost*)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Epidemiologia

Ze względu na stale rosnącą zapadalność, utajony przebieg oraz oporność na standardowe metody farmakoterapii, rak nerkowokomórkowy jest specyficznym i ważnym problemem klinicznym. Rak nerki jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego w Polsce. Z roku na rok liczba pacjentów z rakiem nerki zwiększa się. Rocznie notuje się ponad 5000 nowych zachorowań - według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2015 roku zdiagnozowano 5077 nowych przypadków raka nerki, odnotowując w tym samym czasie 2679 zgony. Zapadalność na raka nerki i analiza danych KRN z ostatnich 10 lat, wskazuje, że roczny wzrost zapadalności wynosi blisko 3%.

Metody leczenia

Schemat leczenia raka nerki w dużej mierze zależy od wielkości guza oraz stopnia rozprzestrzenienia raka. W I linii leczenia u chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC stosuje się sunitynib lub pazopanib. W przypadku pacjentów o niekorzystnym rokowaniu wykorzystuje się temsyrolimus.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (B.10. program lekowy). W ramach powyższego programu w I linii leczenia stosowany jest:

- sunitynib;
- pazopanib;
- temsyrolimus.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;

- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi kabozantynib (Cabometyx®);
- (C) komparatory, do których należy:
    - sunitinib,
    - pazopanib,
    - temsyrolimus;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia;
    - działania niepożądane w tym szczególnie: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- (S) typ badań, tj.:
    - randomizowane kontrolowane badania kliniczne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania kabozantynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności no-wotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek [Vision Group 2012, Ciamporcero 2015, Kata 1997]. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [Szczeklik 2015].

Klasyfikacja WHO wyróżnia przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki (Szczeklik 2015, EAU 2016):

- typ jasnokomórkowy (cRCC);
- typ brodawkowaty (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz cha-rakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (chRCC).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych. Charakterystykę typów histologicznych raka nerkowokomórkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.

Typ	Odsetek przypadków [%]	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Jasnokomórkowy	80-90	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony. Najmniej korzystne rokowanie (EAU 2016).	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy.
Brodawkowaty	10-15	Obustronny, wieloogniskowy.	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione.
Chromofobny	4-5	Rak najlepiej rokujący.	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierającą struktury siateczkowate, mikronaczynia.

Źródło: Szczeklik 2015, EAU 2016

Rzadsze (<1%) typy RNK obejmują raka z kanalików zbiorczych oraz raka rdzeniastego, które charakteryzują się złym rokowaniem. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym typom RNK [Szczeklik 2015, PTOK 2013].

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia raka nerki jest nieznana. RNK rozwija się przeważnie u osób starszych - najczęściej chorują osoby pomiędzy 60. a 70. rokiem życia [NCI 2014].

Do najważniejszych czynników etiologicznych RNK można zaliczyć [Szczeklik 2015, Obuszko 2013, PTOK 2013]:

- obciążenia genetyczne - w przypadku raka nerki odziedziczone lub rodzinne predyspozycje występują <4% przypadków [Luca 2008, Clague 2009]. Do czynników genetycznych zalicza się: zespół von Hippel-Lindau, dziedzicznego raka brodawkowatego nerki, stwardnienie guzowate, zespół Birt-Hong-Dube;
- czynniki nabyte:
    - palenie papierosów, które wymieniane jest jako jeden z głównych czynników ryzy-ka; ryzyko wystąpienia raka nerki u osób palących jest dwukrotnie wyższe niż u osób niepalących [NCI 2014];
    - otyłość z nadciśnieniem tętniczym , zwłaszcza w grupie kobiet;
    - narażenia zawodowe - ekspozycja na niektóre związki chemiczne, metale ciężkie, produkty przetwarzania ropy naftowej;
    - nabyta torbielowatość nerek w przypadku chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających leczenia dializami;
    - napromieniowanie miednicy;
    - płeć - rak nerki częściej jest rozpoznawany u mężczyzn niż u kobiet (1,5: 1) [NICI 2014, PTOK 2013, EAU 2016].

2.3 Rozpoznawanie

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo, co oznacza, że u chorego nie występują dolegliwości bezpośrednio wskazujące na jego obecność. Aktualnie ponad połowę przypadków RNK (40-60%) diagnozuje się na podstawie wyników badań obrazowych przeprowadzanych z innych przyczyn [Szczeklik 2015, PTOK 2013].

Poniżej wymieniono badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego [Szczeklik 2015, PTOK 2013, EAU 2016, Hrab 2011]:

- Badania przedmiotowe - mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- Badania laboratoryjne - do najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych należą:
    - stężenie kreatyniny w surowicy;
    - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR);
    - stężenie hemoglobiny;
    - odczyn Biernackiego (OB);
    - aktywność fosfatazy zasadowej;
    - aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);

- stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin.

- Badania obrazowe:
  - ultrasonografia (USG) - pozwala ocenić wielkość guza, obecność czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej bądź żyły głównej, ruchomość guza i nerki w stosunku do struktur sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych;
  - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego - stanowi podstawową metodę oceny stopnia zaawansowania guza nerki; pozwala określić: czynność nerek, wielkość guza, powiększenie węzłów chłonnych, obecność przerzutów do wątroby, jak również obecność nacieku nowotworowego w żyle głównej dolnej lub żyle nerkowej;
  - rezonans magnetyczny (MR) - niniejsze badanie wykonuje się najczęściej w razie przeciwwskazań do podania jodowego środka cieniującego; MR ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do nadnercza lub bezpośredniego naciekania nadnercza przez raka;
  - arterografia nerkowa - dostarcza szczegółowych informacji na temat unaczynienia guza, co jest korzystne w przypadku planowania resekcji dużego guza lub embolizacji tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia masy guza;
  - urografia klasyczna - obecnie jest stosowana rzadko, uwidacznia zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach.

- Badania obrazowe w rozsianym raku nerki:
  - rentgenografia (RTG) lub TK klatki piersiowej oraz TK mózgowia - powyższe badania służą do oceny zaawansowania choroby (poszukiwanie przerzutów);
  - scyntygrafia - jest wykonywania w przypadku podejrzenia przerzutów do kości.

- Biopsja nerki - nie jest standardową procedurą stosowaną przy diagnozowaniu guzów nerek. Jest ona wykonywana w przypadku, gdy wyniki uzyskane z uprzednio wykonanych badań nie dały jednoznacznej diagnozy lub wykryto mały guz, który prawdopodobnie da się leczyć metodą aktywnego nadzoru, ablacją prądem o częstotliwości radiowej lub krioterapią (Sosnowski 2014).

W większości przypadków (60-70%) RNK zmiana jest ograniczona do nerki. Przerzuty regionalne (tj. przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych) oraz naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza) występują u 10-15% pacjentów. Przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy) dotyczą 20-25% przypadków [Szczeklik 2015].

2.3.1 Ocena stopnia złośliwości

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrmana (Tab. 2). Ocena stopnia złośliwości opiera się na badaniu podobieństwa jądra komórki nowotworowej do jądra zdrowej komórki nerki. Nowotwory nerki zazwyczaj ocenia się w skali od 1 do 4 [KCA 2010].

Raka nerki stopnia 1. cechuje jądro komórkowe bardzo podobne do jądra zdrowej komórki. Nowotwory stopnia 1. rosną zazwyczaj powoli i powoli rozprzestrzeniają się do innych części ciała oraz wiążą się z dobrym rokowaniem. Natomiast RNK stopnia 4 wygląda inaczej niż normalne komórki nerki oraz charakteryzuje się gorszymi prognozami. Im wyższy stopień w skali Fuhrmana, tym gorsze rokowania [KCA 2010].

Tab. 2. Skala Fuhrmana.

Stopień	Wielkość jąder komórkowych [µm]	Kształt jąder komórkowych	Chromatyna	Jąderko
1	<10	Okrągły	Gęsta	Bardzo małe
2	15	Nieregularny	Drobnoziarnista	Małe, niewidoczne przy 10-krotnym powiększeniu
3	20	Nieregularny	Gruboziarnista	Wyraźne, widoczne przy 10-krotnym powiększeniu
4	>20	Często wielopłatowy	Otwarta	Makrojąderko

Źródło: Zhou 2013

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RNK dokonuje się według systemu TNM [PTOK 2013, EAU 2016], gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Najnowsza wersja klasyfikacji TNM została opublikowana w 2009 roku (Tab. 3) z dodatkiem (stopnie zaawansowania klinicznego, Tab. 4) opublikowanym w 2012 roku [EAU 2016].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.

Cecha	Charakterystyka
T	**Guz pierwotny**
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm i ≤7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze >7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm i ≤10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, ograniczony do nerki

T3	Guz wrasta w duże naczynia żylne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość" nadnercza po stronie zajętej nerki
N	**Regionalne węzły chłonne**
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
N2	2 Przerzuty w >1 węźle chłonnym
M	**Przerzuty odległe**
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (Tab. 4).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.

Stopień	Cecha TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
	T1-3, N1, M0
IV	T4, każde N, M0
	Każde T, N2, M0
	Każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Rak nerkowokomórkowy w większości przypadków rozwija się bezobjawowo [Hrab 2011, Szczeklik 2015, PTOK 2013]. Klasyczna triada objawów (triada Virchowa):

- guz wyczuwalny palpacyjnie przez powłoki;
- krwiomocz;
- ból w okolicy lędźwiowej;

występuje bardzo rzadko (<5%), zwykle w stadium zaawansowanego raka [Szczeklik 2015, EAU 2016].

Do rozpoznania raka nerkowokomórkowego dochodzi często w trakcie poszukiwania przyczyny ogólnego osłabienia organizmu, nagłej utraty masy ciała, występowania stanów podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, czy częstych infekcji dróg moczowych. Objawy raka nerki można podzielić na wynikające z miejscowego zaawansowania guza, obecności przerzutów oraz występowania zespołów paranowotworowych. Objawy kliniczne i symptomy towarzyszące przerzutom raka nerki zależą od miejsca ich występowania (Tab. 5).

Tab. 5. Objawy raka nerki.

Podmiotowe	Przedmiotowe
• krwiomocz - stwierdzany u 38-40% pacjentów, zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból; • objawy ogólne - zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami; • bóle kostne, patologiczne złamania w przypadku przerzutów do kości; • kaszel, krwioplucie, duszności w przypadku przerzutów do płuc.	• guz w jamie brzusznej; • powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, spowodowane przez przerzuty; • obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego wskutek zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych; • nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe); • w zaawansowanym stadium: wyniszczenie.

Źródło: Szczeklik 2015, Hrab 2011

Przebieg naturalny i powikłania

Rak nerki najczęściej rozwija się w biegunie (przeważnie w górnym), w korze nerki. Rosnąc przyjmuje kulisty kształt i rozprężając miąższ nerki uwypukla jej powierzchnię. W zależności od położenia guza, nowotwór nacieka z czasem torebkę nerki, później miedniczkę, górny odcinek moczowodu, tkankę tłuszczową lub naczynia wnęki nerki. W części przypadków (4-15%) RNK może wytwarzać czop nowotworowy wrastający do światła żyły nerkowej lub czczej dolnej. Rak nerki rozprzestrzenia się drogą chłonną i krwionośną. Przerzuty krwiopochodne najczęściej rozwijają się w płucach i kościach, a także ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie [Makota 2010].

Rokowanie

W przypadku raka nerkowokomórkowego, wyróżnia się następujące czynniki rokownicze (PTOK 2013, Hrab 2011):

- czynniki anatomiczne - są one uwzględnione w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM i stanowią obecnie najbardziej przydatny czynnik rokowniczy;

- czynniki histologiczne - stopień złośliwości wg Fuhrmana, podtyp raka, obecność struktur mięsakowatych, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych;
- czynniki kliniczne - stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, niedokrwistość i liczba płytek krwi. Do oceny stanu klinicznego pacjenta najczęściej wykorzystuje się skalę Karnofsky'ego lub skalę ECOG, służącą do oceny sprawności klinicznej pacjenta. Powyższe skale pozwalają określić stan ogólny oraz jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową;
- czynniki molekularne - anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF); jak dotąd, żaden z nich nie potwierdził swojej wartości jako wiarygodny czynnik rokowniczy, dlatego nie weszły one do codziennej praktyki klinicznej.

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie przy określaniu rokowania [Szczeklik 2015]. Obecność przerzutów węzłowych i odległych świadczy o złym rokowaniu. Obecność dodatnich węzłów chłonnych prognozuje 30% 5-letnich przeżyć i 5% 10-letnich przeżyć oraz 3-4 razy podnosi ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Od 5% do 10% pacjentów z przerzutami odległymi przeżywa 5 lat oraz od 0% do 7% przeżywa 10 lat [Makota 2010].

Wybór optymalnej metody leczenia raka nerkowokomórkowego powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera, Tab. 6), który uwzględnia 5 czynników klinicznych (stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 1,5 x górnej granicy normy, niedokrwistość, korygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy) [PTOK 2013].

Tab. 6. Kategorie rokownicze według MSKCC.

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania [%]	Mediana czasu do progresji [mies.]	Mediana czasu przeżycia [mies.]
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

Źródło: PTOK 2013

W zależności od stadium zaawansowania choroby, odsetek 5-letnich przeżyć jest zróżnicowany i wynosi odpowiednio: dla stadium I - 95%, dla stadium II - 88%, dla stadium III - 59% oraz dla stadium IV - 20% (Cohen 2005).

W badaniu EUROCARE-5 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na raka nerki rozpoznanego w latach 1999-2007 wyniósł w Polsce 55%, a średnia w krajach europejskich miała wartość 60% (EUROCARE-5, Angelis 2013).

W USA odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RNK rozpoznanego w latach 2001-2002, w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyniósł: I - 80,9%; II - 73,7%; III - 53,3%; IV - 8,2% [PTOK 2013].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Rak nerki stanowi 2-3% nowotworów złośliwych i jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych przeważają mężczyźni (1,5: 1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia [PTOK 2013].

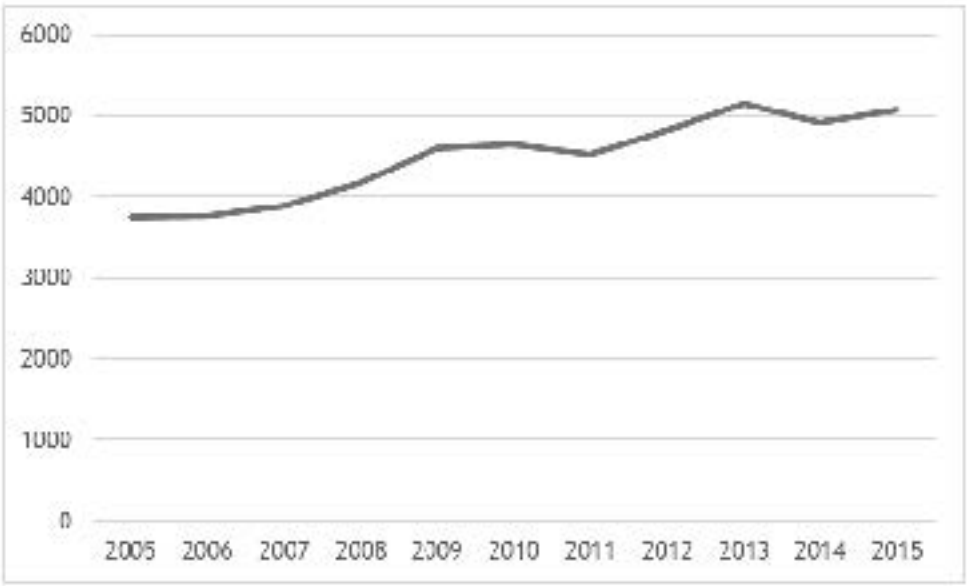
Według danych światowych, rak nerki zajmuje 12. pozycję wśród najbardziej rozpowszechnionych nowotworów złośliwych i jest 3. najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego. W 2012 roku zdiagnozowano około 337 860 nowych przypadków raka nerki [Globocan 2012, Ferlay 2012]. Częstość występowania raka nerki jest zróżnicowana w zależności od regionu geograficznego: najwięcej przypadków raka nerki odnotowuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii, natomiast najmniej w Indiach, Japonii, Afryce i Chinach [Ljungberg 2011].

W 2012 roku w Europie odnotowano 115 252 nowych przypadków raka nerki [Globocan 2012, Ferlay 2012]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w przypadku krajów europejskich wyniósł 12,3 dla mężczyzn i 5,9 dla kobiet na 100 000 osób. W przypadku krajów europejskich, najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Europie Wschodniej, najniższe w Portugalii [Cyran-Chlebicka 2013, Globocan 2012, Ferlay 2012] - patrz rysunek poniżej.

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w krajach europejskich.

Nowotwory złośliwe nerek stanowią w Polsce 3,9% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,7% u kobiet (Szczeklik 2015). Dane epidemiologiczne opracowane na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują na trend wzrostowy w liczbie zachorowań na raka nerki (Rys. 2). Z danych KRN wynika, że w Polsce w 2015 roku zdiagnozowano 5077 nowych przypadków raka nerki (ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej), w tym samym czasie odnotowano 2679 zgony, przy czym w 1999 roku odnotowano 3520 przypadków zachorowań i 2096 zgonów (dane KRN). Obserwowany trend wzrostowy w zakresie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w pewnym stopniu może być związany z rozwojem i rozpowszechnieniem nowych, dokładniejszych metod diagnostycznych [AWA aksytynib].

Rys. 2. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN w latach 1999-2015.



Z danych KRN oraz z danych raportu Globocan 2012 wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standarised rates*]) na nowotwory złośliwe nerki w Polsce (w grupie wiekowej 0-85+) szacuje się na 10,8-11,0/100 000 w populacji mężczyzn i 5,7-5,8/100 000 w populacji kobiet (Tab. 7) [KRN, Globocan 2012, Ferlay 2012].

Tab. 7. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
Populacja mężczyzn				
2012	wszystkie grupy wiekowe	11,0/100 000	3054	Globocan 2012
2015	wszystkie grupy wiekowe	10,6/100 000	3154	KRN
Populacja kobiet				
2012	wszystkie grupy wiekowe	5,8/100 000	2190	Globocan 2012
2015	wszystkie grupy wiekowe	5,1/100 000	1923	KRN
Ogółem				
2012	wszystkie grupy wiekowe	8,1/100 000	5244	Globocan 2012
2015	wszystkie grupy wiekowe	7,6/100 000	5077	KRN

Źródło: Globocan 2012, KRN

W 2012 roku chorobowość 5-letnia (2008-2012) raka nerki wynosiła 15 468, natomiast chorobowość 10-letnia (2003-2012) - 24 404 (Tab. 8) [Wojciechowska 2014].

Tab. 8. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.

Chorobowość	5-letnia (2008-2012)	10-letnia (2003-2012)
Mężczyźni	8 871	13 676
Kobiety	6 615	10 728
Ogółem	15 486	24 404

Źródło: Wojciechowska 2014

Obciążenie chorobą

W celu pomiaru obciążenia rakiem nerki wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY].

DALY dla raka nerki określono na podstawie badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla chorób nowotworowych [*Global burden of cancer in* 2008, Soerjomataram 2012].

W badaniu Soerjomataram 2012 przedstawiono wartość DALY dla raka nerki (kody ICD-10: C64-C66) z uwzględnieniem poszczególnych analizowanych regionów, w tym Europy Wschodniej. W przypadku mężczyzn, rak nerki przyczynił się do utraty 123 lat życia w zdrowiu, natomiast w przypadku kobiet do utraty 50 lat życia w zdrowiu (Tab. 9).

Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla raka nerki.

Region	Wartość DALY/100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa Wschodnia	123	50
Europa Północna	81	47
Europa Południowa	64	30
Europa Zachodnia	80	38

Źródło: Soerjomataram 2012

Na podstawie badania: *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010* [GBD Poland] wyznaczono, że w Polsce w 2010 roku z powodu przedwczesnej umieralności, rak nerki przyczynił się do utraty 54 000 lat życia (YLL, ang. *years of life lost*), przy czym w 1990 roku liczba utraconych lat życia (YLL) dla raka nerki wynosiła 37 000, zatem w zakresie YLL dla raka nerki odnotowano wzrost na przestrzeni 1990-2010 roku.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Schemat leczenia raka nerki w dużej mierze zależy od wielkości guza oraz stopnia rozprzestrzenienia raka. Poniżej scharakteryzowano metody wykorzystywane w leczeniu raka nerki.

Chirurgia

Standardem terapii miejscowo zaawansowanego raka nerki jest resekcja chirurgiczna [Makota 2010]. Najczęściej wykonywanym zabiegiem w przypadku zlokalizowanego raka nerki jest nefrektomia radykalna, która obejmuje doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi (Szczeklik 2015). Czasami, jako zabieg przygotowujący do nefrektomii albo zabieg paliatywny, przeprowadza się embolizację tętnicy nerkowej, której celem jest zmniejszenie masy guza, ustąpienie krwiomoczu oraz ograniczenie krążenia obocznego. W przypadku, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty są przyczyną powikłań ze strony innych narządów, można rozważyć paliatywną nefrektomię [Szczeklik 2015, PTOK 2013].

W grupie wybranych chorych (u pacjentów z niewielkim guzem [do 4 cm] znajdującym się w obrębie dolnego lub górnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki) można wykonać operacje nerkooszczędzającą, która polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmienionej części nerki.

Leczenie operacyjne raka nerkowokomórkowego z przerzutami może przynieść korzyści jedynie w przypadku technicznych możliwości usunięcia wszystkich zmian przerzutowych. W przypadku większości pacjentów leczenie chirurgiczne ma charakter paliatywny i powinno być skojarzone z uzupełniającym leczeniem systemowym [Ljungberg 2003].

Techniki małoinwazyjne

Techniki małoinwazyjne (przezskórna ablacja wiązką radiową, krioablacja, ablacja laserowa, ablacja zorganizowaną wiązka ultradźwiękową) w ograniczonych przypadkach stanowią alternatywę dla leczenia operacyjnego. Procedury te stosuje się przede wszystkim w przypadku chorych obciążonych dużym ryzykiem okołooperacyjnym [PTOK 2013, Hrab 2011].

Chemioterapia

W przypadku leczenia raka nerkowokomórkowego, klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości pacjentów (wyjątek stanowi rak z kanalików zbiorczych lub RNK z różnicowaniem mięsakowatym, w przypadku których sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny) [Szczeklik 2015, PTOK 2013, Banumathy 2010].

Radioterapia

Rak nerki uważany jest za umiarkowanie promieniowrażliwy [DiBiase 1997, Wronski 1997]. Radioterapia uzupełniającą po zabiegu operacyjnym nie jest rutynowym postępowaniem terapeutycznym. Radioterapia przedoperacyjna może być stosowana w przypadkach guzów nieresekcyjnych [Pęczkowski 2007].

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe można zastosować wyłącznie u chorych będących w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Aktualnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α [PTOK 2013].

Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc. Przyczynia się ona do

istotnego wydłużenia czasu przeżycia i u części pacjentów pozwala na uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji [PTOK 2013].

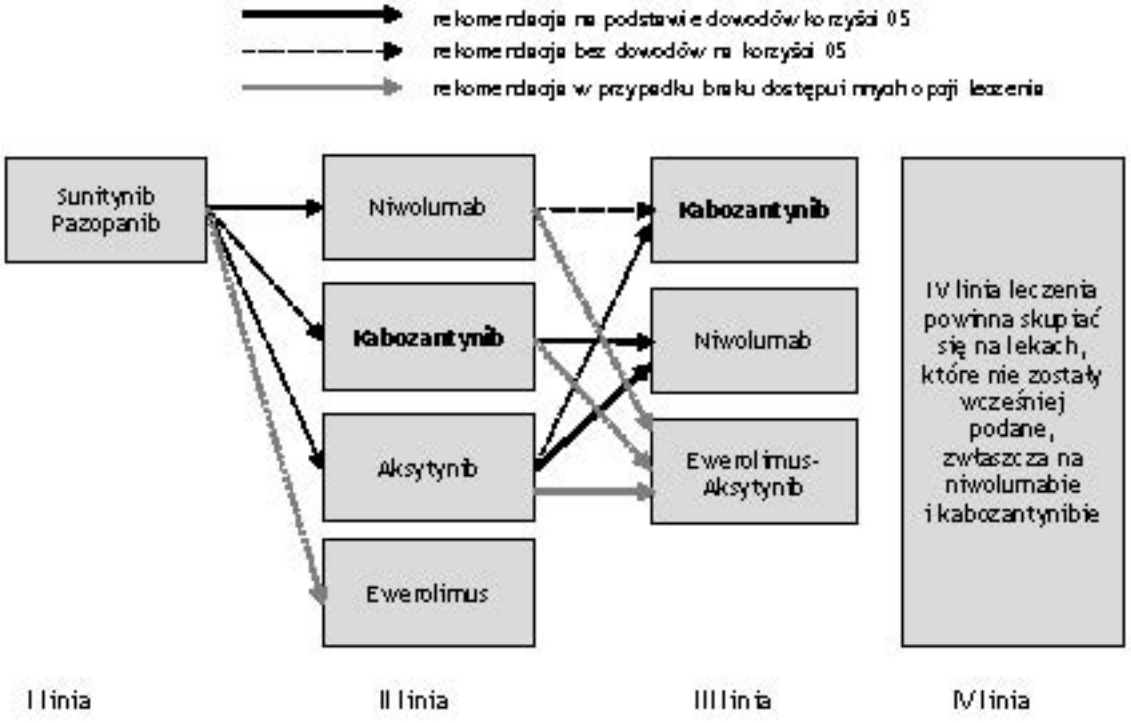
W zakresie leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu RNK wykorzystuje się 3 grupy leków: inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab) [PTOK 2013]. W ramach leczenia zaawansowanego raka nerki, w 2016 roku uzyskały również rejestrację następujące substancje: wnioskowany kabozantynib [EMA kabozantynib], niwolumab [EMA niwolumab] oraz lenwatynib stosowany w skojarzeniu z ewerolimusem [EMA lenwatynib].

W I linii leczenia zastosowanie znalazły sunitynib lub pazopanib. Bewacyzumab skojarzony z interferonem mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią [PTOK 2013]. Powyższe substancje stosowane są w przypadku leczenia chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC [PTOK 2013]. W przypadku pacjentów o niekorzystnym rokowaniu wykorzystuje się temsyrolimus.

W II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib. Natomiast po niepowodzeniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego zastosowanie znalazł ewerolimus, aksytynib, kabozantynib i nivolumab.

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki. Niniejszy schemat opracowano na podstawie najnowszych europejskich wytycznych [EAU 2016].

Rys. 3. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki.



2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14.09.2018. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

1) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku [PTOK 2013];
2) *European Association of Urology* (EAU) z 2018 roku [EAU 2018];
3) *European Society For Medical Oncology* (ESMO) z 2016 roku [ESMO 2016];
4) *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE):
    a. wytyczne dotyczące sunitynibu z 2009 roku [NICE 2009a];
    b. wytyczne dotyczące bewacyzumabu, sorafenibu, sunitynibu i temsyrolimusu z 2009 roku [NICE 2009b];
    c. wytyczne dotyczące pazopanibu z 2011 roku [NICE 2011];
    d. wytyczne dotyczące kabozantynibu - wstępny projekt z 2018 roku [NICE 1018];
5) *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2017 roku [NCCN 2017];
6) *Kidney Cancer Canada* z 2015 roku [KCC 2015];
7) *Alberta Health Services* (AHS) z 2017 roku [AHS 2017].

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 10).

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	**Rekomendowane interwencje**
PTOK 2013 (Polska)	**I linia leczenia**: • korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: o immunoterapia cytokinami (interferon α, IFN-α); • rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: o można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; • rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RNK: o temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania. sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.
EAU 2018 (Europa)	**I linia leczenia**: W pierwszej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego RCC zaleca się:

	• ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu nieleczonych wcześniej pacjentów z przerzutowym RCC o umiarkowanym-wysokim ryzyku wg IMDC (silne zalecenie). • sunitynib lub pazopanib u nieleczonych wcześniej pacjentów z przerzutowym RCC o korzystnym ryzyku wg IMDC (silne zalecenie). • ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem u nieleczonych wcześniej pacjentów z przerzutowym RCC o korzystnym ryzyku wg IMDC (słabe zalecenie). • **kabozantynib** w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym RCC o pośrednim i umiarkowanym ryzyku wg IMDC (słabe zalecenie). • nie stosować tywozanibu w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych z przerzutowym RCC (słabe zalecenie).
ESMO 2016 (Europa)	**I linia leczenia**: • w przypadku pacjentów z jasnokomórkowym RNK charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem, zalecane są: o jako terapia standardowa: bewacyzumab w skojarzeniu z INF-α, sunitynib i pazopanib (poziom I, stopień A); o jako alternatywna opcja leczenia: sorafenib (poziom II, stopień B), interleukina-2 w wysokich dawkach (poziom III, stopień C), bewacyzumab w skojarzeniu z niską dawką INF-α (poziom III, stopień A); o monoterapia INF-α nie powinna być dłużej traktowana jako standardowa opcja leczenia pacjentów z RNK charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem (poziom I, stopień D); o obecnie trwa badanie, którego celem jest wykazanie wyższości kabozantynibu względem sunitynibu stosowanych u pacjentów z RCC w I linii leczenia; • w przypadku pacjentów z RNK charakteryzujących wysokim ryzykiem, zalecane są: o jako terapia standardowa: temsyrolimus (poziom II, stopień A); o jako alternatywna opcja leczenia: sunitynib (poziom II, stopień B) lub sorafenib (kategoria III, poziom B); o w przypadku niektórych pacjentów z RNK charakteryzujących wysokim ryzykiem, jedynym właściwym sposobem leczenia pozostaje najlepsze leczenia podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*); *Kategorie dowodów:* *I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych* *II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych* *III - prospektywne badania kohortowe* *IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne* *V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów* *Poziom rekomendacji:*

	A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie *B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie* *C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne* *D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane* *E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy nie zalecane*
NICE 2009-2016 (Wielka Brytania)	**I linia leczenia**: • bewacyzumab, sorafenib i temsyrolimus nie są zalecane w I linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym RNK; • pazopanib zalecany jest chorym z zaawansowanym RNK, którzy nie stosowali uprzednio cytokin i charakteryzują się stopniem sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG; • sunitynib zalecany jest chorym z zaawansowanym lub przerzutowym RNK, którzy kwalifikują się do immunoterapii i charakteryzują się stopniem sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG; • **kabozantynib** jest zalecany chorym z RNK o umiarkowanym lub wysokim ryzyku wg IMDC.
NCCN 2017 (Stany Zjednoczone)	**I linia leczenia** (w przypadku nawrotu choroby lub nieoperacyjnego, jasnokomórkowego RNK w stadium IV): • sunitynib (kategoria 1); • temsyrolimus (kategoria 1 w przypadku pacjentów słabo rokujących, kategoria 2B w przypadku pacjentów z innych grup ryzyka); • bewacyzumab w skojarzeniu z INF (kategoria 1); • pazopanib (kategoria 1); • wysokie dawki interkuliny-2 w przypadku pacjentów w dobrym stanie oraz z normalnym funkcjonowaniem organów (kategoria 2A); • aksytynib (kategoria 2A); • sorafenib w przypadku wybranych pacjentów (kategoria 2A); • oraz najlepsze leczenia podtrzymujące (BSC) (radioterapia paliatywna, metastazektomia, bisfosfoniany lub inhibitory ligandu RANK [leczenie przerzutów do kości]). *Kategoria:* *1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC* *2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC* *2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC* *3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiejkolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii*
KCC 2015 (Kanada)	**I linia leczenia**: • w przypadku pacjentów z niskim lub przeciętnym ryzykiem, zalecane są: o jako terapia standardowa: sunitynib, pazopanib, bewacyzumab w skojarzeniu z INF-α (poziom dowodów 1); o jako alternatywne opcje leczenia: wysoka dawka interkuliny-2, sorafenib (poziom dowodów <1);

	• w przypadku pacjentów z charakteryzujących wysokim ryzykiem, zalecane są: o jako terapia standardowa: temsyrolimus (poziom dowodów 1); o jako alternatywna opcja leczenia: sunitynib i pazopanib (poziom dowodów <1). *Poziom dowodów:* *1a - przeglądy systematyczne i metaanalizy jednorodnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT)* *1b - dobrej jakości RCT* *2a - przeglądy systematyczne i metaanalizy jednorodnych badań kohortowych lub przeglądy systematyczne i metaanalizy badań RCT heterogenicznych w niewielkim stopniu* *2b - dobrej jakości badania kohortowe, niskiej jakości RCT* *2c - efekty prac badawczych, badania ekologiczne* *3a - przeglądy systematyczne jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych lub przeglądy systematyczne badań RCT bez wykonanych metaanaliz* *3b - dobrej jakości badania kliniczno-kontrolne* *4 - studium przypadku, słabej jakości badania kohortowe oraz badania kliniczno-kontrolne, przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych heterogenicznych w niewielkim stopniu* *5 - opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej*
AHS 2017 (Kanada)	**I linia leczenia**: • sunitynib jest dobrym rozwiązaniem w przypadku terapii pierwszej linii i powinien być kontynuowany do czasu progresji choroby lub braku tolerancji ze strony pacjenta; • temsyrolimus w pierwszej linii leczenia rekomendowany jest zwłaszcza pacjentom znajdującym się w grupie wysokiego ryzyka; • trzecią opcją stosowaną w pierwszej linii leczenia jest pazopanib; rekomendowany jest pacjentom niemogącym stosować terapii sunitynibem.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cabometyx nie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, ponieważ jest ograniczone przez kryteria włączenia do programu lekowego, które zawężają populację w porównaniu do wskazania z ChPL (szczegółowe kryteria przedstawiono w rozdziale 3.2.1).

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki do obrotu została wydana 21 lipca 2016 roku.

Kabozantynib w leczeniu zaawansowanego raka nerki został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 25 kwietnia 2016 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kabozantynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 11. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cabometyx].

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx®, tabletki powlekane 60 mg, 40 mg, 20 mg, 30 sztuk EAN (3582186003961 - 60 mg; 3582186003954 - 40 mg; 3582186003947 - 20 mg).
Kod ATC	ATC L01XE26.
Substancja czynna	(S)-jabłczan kabozantynibu.
Wnioskowane wskazanie	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Cabometyx® wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Droga podania	Podawanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 12. przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska: 21 lipca 2016 roku Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA): 25 kwietnia 2016 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC): • u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka; • u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu **zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC)**:

- **u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;**
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka produktu Cabometyx® wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Postępowanie w razie podejrzewanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu Cabometyx® (szczegółowe informacje odnośnie dostosowywania dawki przedstawiono w ChPL (ChPL Cabometyx). Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma

minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wynosi 40 mg raz na dobę. Pacjenci powinni być obserwowani w kierunku zdarzeń niepożądanych i w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę lub czasowo wstrzymać podawanie produkt. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01XE26.

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone. W przypadku podejrzewanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

3.1.7 Działania niepożądane

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane z kabozantynibem to ból brzucha (3%), wysięk opłucnowy (3%), biegunka (2%) i nudności (2%). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) obejmowały biegunkę (74%), zmęczenie (56%), nudności (50%), zmniejszenie łaknienia (46%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (42%), nadciśnienie tętnicze (37%), wymioty (32%), zmniejszenie masy ciała (31%) i zaparcia (25%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Źródłem informacji jest Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	ropień	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	małopłytkowość, neutropenia	limfopenia	-
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia,	-	-

		hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia		
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy	obwodowa neuropatia czuciowa,	drgawki	incydent naczyniowo -mózgowy
Zaburzenia ucha i błędnika	-	szumy uszne	-	-
Zaburzenia serca	-	-	-	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, krwotok	zakrzepica żył, zakrzepica tętnicza	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel	zatorowość płucna	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza	perforacja przewodu pokarmowego, przetoka, refluks żołądkowoprzełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustne	zapalenie trzustki, ból języka	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	encefalopatia wątrobowa	cholestatyczne zapalenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, wysypka	świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów	-	-
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn	skurcze mięśni, bóle stawów	martwica kości szczęki	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	białkomocz	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe		-	-

Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	-	-	powikłania gojenia ran	-

Źródło: *ChPL Cabometyx®*

Komunikat EMA dotyczycący bezpieczeństwa

W komunikacie z dnia 13.09.2018r. zawarto informację o przeglądzie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wykazał, że wypadek naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego i zakrzepica żylna oraz tętnicza występuje po zastosowaniu kabozantynibu w badaniu klinicznym i/lub po stosowaniu po wprowadzeniu do obrotu. Informacje o przypadkach są ograniczone lub w niektórych przypadkach występują czynniki zakłócające, a związek przyczynowo skutkowy nie może być wykluczony. Dodatkowo literatura wskazuje na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych i zatorowych z inhibitorami VEGFR.

3.1.8 Kompetencje personelu

Produkt Cabometyx® jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu Cabometyx®.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie (od maja 2018 r.) kabozantynib (Cabometyx®) jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla kabozantynibu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu

[redacted]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania kabozantynibu w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC lub MSKCC. W Tab. 15. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka nerki bez względu na szczegółowe wskazanie, tj. charakterystykę populacji i linię leczenia.

Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka nerki przy zastosowaniu kabozantynibu.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017, 56/2017 i 57/2017 z dnia 29 maja 2017 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r.	Leczenie raka nerki (II linia leczenia)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)",	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii. Uzasadnienie stanowiska:

		w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zwraca uwagę, że w zapisach projektu programu lekowego brak jest jednoznacznego odniesienia się do skali MSKCC, co może skutkować niejednorodną kwalifikacją pacjentów do programu: tę część opisu programu należy uściślić. Jednocześnie, kryteria włączenia powinny być zawężone do chorych po nefrektomii lub z udokumentowanym brakiem możliwości wykonania nefrektomii.	Wyniki analizy klinicznej wskazują na obiecujące efekty w leczeniu raka nerki z wykorzystaniem kabozantynibu. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Osiągnięte wartości ICUR znacznie przekraczają ustalony próg efektywności.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kabozantynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia raka nerki. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 13.09.2018):

- Wielka Brytania - http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz https://hsric.nlm.nih.gov/
- Szkocja - http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia - http://www.awmsg.org/
- Irlandia - http://www.ncpe.ie/
- Francja - http://www.has-sante.fr/
- Holandia - http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy - https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia - http://www.health.gov.au/ oraz http://www.pbs.gov.au/
- Nowa Zelandia - http://www.pharmac.health.nz/
- Kanada – https://www.cadth.ca/

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla kabozantynibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy	Kabozantynib jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla dorosłych z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niskim ryzyku. Lek jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy kabozantynib zgodnie z porozumieniem handlowym. Uzasadnienie: Obecnym leczeniem nieleczonego wcześniej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest zazwyczaj pazopanib lub sunitynib. Badania kliniczne dowodzą, że kabozantynib wydłuża czas do wystąpienia progresji raka w porównaniu z obecnym leczeniem. Dowody na to, że kabozantynib wydłuża przeżycie, są mniej pewne. Wydaje się, że jest co najmniej tak samo skuteczny jak obecne leczenie, ale nie jest jasne, jaką dodatkową korzyść oferuje. Szacunkowe koszty kabozantynibu w porównaniu z obecnym leczeniem są niepewne. Dzieje się tak dlatego, że dostępne są nieliczne dane pozwalające oszacować całkowite przeżycie, a koszty i korzyści leczenia po kabozantynibie nie odzwierciedlają w pełni tych w NHS. Szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS, biorąc pod uwagę niepewne szacunki. Z powyższych względów kabozantynib jest zalecany jako opcja w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w NHS.
SMC 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy u pacjentów z pośrednim lub wysokim ryzykiem wg kryteriów MDC	Ocena w fazie przygotowań. Szacowany termin publikacji: 8 października 2018.
AWMSG 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy u pacjentów z pośrednim lub wysokim ryzykiem	Na stronie widnieje informacja z 19 kwietnia 2018, iż lek spełnia kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE. Ma to zapewne związek z faktem, iż data oficjalnej publikacji oceny NICE to 3 października 2018 i w czasie oceny przez AWMSG ocena NICE nie była znana.
IQWIG 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy u pacjentów z pośrednim lub wysokim ryzykiem	Kabozantynib jest zalecany dla dorosłych z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niskim ryzyku.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *„Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez oceniany technologię."* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniższej tabeli przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
sunitynib	substancja obecnie stosowana w pierwszej linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowana ze środków publicznych i zalecana w wytycznych klinicznych
pazopanib	
temsyrolimus	

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (B.10. program lekowy). W ramach powyższego programu w I linii leczenia stosowany jest:

- sunitynib;
- pazopanib;
- temsyrolimus.

Tab. 18. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sunitynib												
Sunitinibum	Sucenc, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909990079377	1. 2018-07-01 r. 2. 2018-09-01 r. 3. 2019-07-01 r. 4. 2017-11-01	3 lata	1079.0, Sunitynib	5073,34	5327,01	5327,01	1. 8.3.; 2. 8.8.; 3. 8.10.; 4. 8.53.	bezpłatny	0
Sunitinibum	Sucenc, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909990079384	1. 2018-07-01 r. 2. 2018-09-01 r. 3. 2019-07-01 r. 4. 2017-11-01	3 lata	1079.0, Sunitynib	10146,69	10654,02	10654,02	1. 8.3.; 2. 8.8.; 3. 8.10.; 4. 8.53.	bezpłatny	0
Sunitinibum	Sucenc, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909990079391	1. 2018-07-01 r. 2. 2019-07-01	3 lata	1079.0, Sunitynib	20293,37	21308,04	21308,04	1. 8.3.; 2. 8.10.	bezpłatny	0
Razopanib												
Razopanibum	Votrient, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	05909990764877	2017-09-01	3 lata	1110.0, Razopanib	2980,80	3129,84	3129,84	8.8.; 8.10.	bezpłatny	0
Razopanibum	Votrient, tabl. powl., 200 mg	90 tabl.	05909990764884	2017-09-01	3 lata	1110.0, Razopanib	8942,40	9389,52	9389,52	8.8.; 8.10.	bezpłatny	0
Razopanibum	Votrient, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	05909990764891	2017-09-01	3 lata	1110.0, Razopanib	5961,60	6259,68	6259,68	8.8.; 8.10.	bezpłatny	0
Razopanibum	Votrient, tabl. powl., 400 mg	60 tabl.	05909990764907	2017-09-01	3 lata	1110.0, Razopanib	11923,20	12519,36	12519,36	8.8.; 8.10.	bezpłatny	0
Temsyrolimus												

Temsirolimusum	Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiolka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka (szklana) 2,2 ml rozpuszczalnika	09909990080663	2018-11-01	2 lata	1-150,0, Temsyrolimus	2932,01	3078,61	3078,61	5.10.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Sunitynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sunitynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę sunitynibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Sutent].

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – sunitynib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Sutent 12,5 mg kapsułki twarde Sutent 25 mg kapsułki twarde Sutent 37,5 mg kapsułki twarde Sutent 50 mg kapsułki twarde
Kod ATC	ATC: L01XE04
Substancja czynna	Sunitynib.
Whioskowane wskazanie	Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. MRCC, Metastatic renal cell carcinoma). Sutent jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Sutent wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. RTK, receptor tyrosine kinase), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFRα i PDGFRB), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

Źródło: ChPL Sutent

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. GIST, Gastrointestinal stromal tumour)

Sutent jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.

Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. MROC, Metastatic renal cell carcinoma)

Sutent jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pNET, Pancreatic neuroendocrine tumours)

Sutent jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Sutent wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

W przypadku pNET zalecana dawka produktu Sutent wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

Dostosowanie dawki

Bezpieczeństwo i tolerancja

W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobowa nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04.

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. RTK, receptor tyrosine kinase), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej

z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFRα i PDGFRB), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1,

VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie przedawkowania produktem Sutent powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających. O ile istnieją wskazania, można uzyskać eliminację niewchłoniętej substancji czynnej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

Zgłaszano przypadki przedawkowania; niektóre z nich wiązały się z występowaniem działań niepożądanych pokrywających się ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania sunitynibu.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane inne niż wymienione powyżej lub poniżej, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerczy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7115 pacjentów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTC AE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (od ≥1/100 do <1/10), niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100), rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 20. Działania niepożądane zgłaszane w związku z sunitynibem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia wirusowe Zakażenia układu oddechowego Ropień Zakażenia grzybicze Zakażenia dróg moczowych Zakażenia skóry Posocznica	Martwicze zapalenie powięzi Zakażenia bakteryjne	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hipoglikemia		Zespół ostrego rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia smaku	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica Przeczulica	Krwotok mózgowy Udar mózgu Przemijający napad niedokrwienny	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia oka		Obrzęk tkanek oczodołu Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie		
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Niewydolność serca Kardiomiopatia Wysięk osierdziowy	Niewydolność lewokomorowa Zaburzenia rytmu typu torsade de pointes

			Wydłużenie odstępu QT w EKG	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Nagłe zaczerwienienie twarzy	Krwotok z guza	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwotok z nosa Kaszel	Zator tętnicy płucnej Wysięk opłucnowy Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła Niedrożność nosa Suchość błon śluzowych nosa	Krwotok płucny Niewydolność oddechowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Ból brzucha Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku Dysfagia Krwotok z przewodu pokarmowego Zapalenie przełyku Wzdęcie brzucha Dyskomfort w nadbrzuszu Krwotok z odbytu Krwawienie z dziąseł Owrzodzenie jamy ustnej Ból odbytu Zapalenie warg Guzy krwawnicze Ból języka Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Dyskomfort w jamie ustnej	Perforacja przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Przetoka odbytu	

		Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby Zapalenie pęcherzyka żółciowego Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Przebarwienia skóry Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka Zmiany koloru włosów Suchość skóry	Złuszczanie skóry Reakcje skórne Egzema Pęcherze Rumień Łysienie Trądzik Świąd Hiperpigmentacja skóry Zmiany skórne Rogowacenie skóry Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej		Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa-Johnsona Piodermia zgorzelinowa Martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	Bóle mięśniowo-szkieletowe Kurcze mięśni Bóle mięśniowe Osłabienie mięśni	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka	Rabdomioliza Miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek Ostra niewydolność nerek Zmiana barwy moczu Białkomocz	Krwotok z dróg moczowych	Zespół nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych Uczucie zmęczenia Obrzęk Gorączka	Ból w klatce piersiowej Ból Zespół rzekomogrypowy Dreszcze	Nieprawidłowy proces gojenia się ran	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie aktywności fosfokinazy	

		Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi	

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Sutent powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.2 Pazopanib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pazopanibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę pazopanibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Votrient].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – pazopanib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Votrient 200 mg tabletki powlekane Votrient 400 mg tabletki powlekane
Kod ATC	ATC: L01XE11
Substancja czynna	Pazopanib.
Whioskowane wskazanie	Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
Dawkowanie	Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg raz na dobę.
Droga podania	Podawanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)-α i -B oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR-B w komórkach. W warunkach in vivo pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Źródło: ChPL Votrient

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać (zmniejszyć lub zwiększyć), zmniejszając lub zwiększając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.

Sposób podawania

Pazopanib przeznaczony jest do stosowania doustnego. Należy go przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)-α i -B oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR-B w komórkach. W warunkach in vivo pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3. stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3pacjentów przyjmujących odpowiednio 2000 mg i 1000 mg na dobę.

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania pazopanibu. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557). Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z STS (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz w uzupełniającym

badaniu II fazy (VEG20002, n=142). Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienny mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u <1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmę opłucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwioplucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienny mózgu. Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszczająca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem \otrient może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

4.3.3 Temsyrolimus

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące temsyrolimusu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę temsyrolimusu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Torisel].

Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – temsyrolimus.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Torisel 30 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC	ATC: L01XE09
Substancja czynna	Temsyrolimus.
Whioskowane wskazanie	Rak nerkowokomórkowy Torisel jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. renal cell carcinoma), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka.
Dawkowanie	Zalecana dawka temsyrolimusu podawana w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.

Droga podania	Podawanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Temsyrolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. In vitro, przy wysokim stężeniu (10-20 µM) i nieobecności FKBP-12 temsyrolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek in vitro, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsyrolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok. 50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek. Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę - naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie temsyrolimusu może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

Źródło: ChPL Torisel

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy

Torisel jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ROC, ang. renal cell carcinoma), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka.

Chłoniak z komórek płaszcza

Torisel jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*).

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Około 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsyrolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę w dawce 25 mg do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy).

Leczenie produktem Torisel należy kontynuować, dopóki pacjent nie przestanie odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub dopóki nie wystąpi groźna toksyczność.

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka temsyrolimusu podawana w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji niepożądanych może zaistnieć konieczność tymczasowego przerwania i (lub) zmniejszenia dawki temsyrolimusu. Jeśli podejrzewana reakcja niepożądana nie daje się opanować poprzez opóźnianie dawek produktu, wtedy dawka temsyrolimusu może być zmniejszana o 5 mg/tydzień.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE09.

Temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). Temsyrolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. In vitro, przy wysokim stężeniu (10-20 µM) i nieobecności FKBP-12 temsyrolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek in vitro, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsyrolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok. 50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek.

Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę - naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie temsyrolimusu może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na temsyrolimus, jego metabolity (w tym syrolimus), polisorbat 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzny sposób leczenia przedawkowania temsyrolimusu. Podczas gdy temsyrolimus był w bezpieczny sposób podawany pacjentom z rakiem nerki w powtarzających się dawkach dożylnych sięgających 220 mg/m^2 pc., to u jednego pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszcza dwukrotne podanie temsyrolimusu w dawce 330 mg/tydzień spowodowało krwawienie z odbytnicy stopnia 3. oraz biegunkę stopnia 2.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych temsyrolimusu to reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, zakażenia, śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc), hiperlipidemia, krwotok wewnątrzczaszkowy, niewydolność nerek, perforacja jelit, powikłania w gojeniu ran, małopłytkowość, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), zatorowość płucna.

Działania niepożądane (wszystkich stopni) występujące u co najmniej 20% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i chłoniakiem z komórek płaszcza w badaniach rejestracyjnych obejmowały: niedokrwistość, nudności, wysypkę (w tym wysypkę, wysypkę świądową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową), zmniejszenie apetytu, obrzęk, astenię, zmęczenie, małopłytkowość, biegunkę, gorączkę, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wymioty, hiperglikemię, hipercholesterolemię, zaburzenia smaku, świąd, kaszel, zakażenie, zapalenie płuc, duszność.

Zaobserwowano przypadki zaćmy u niektórych pacjentów otrzymujących równocześnie temsyrolimus i IFN-α.

4.3.3.7Kompetencje personelu

Produkt leczniczy musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepione),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).*

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

* Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC, a także ocena aspektów ekonomicznych poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

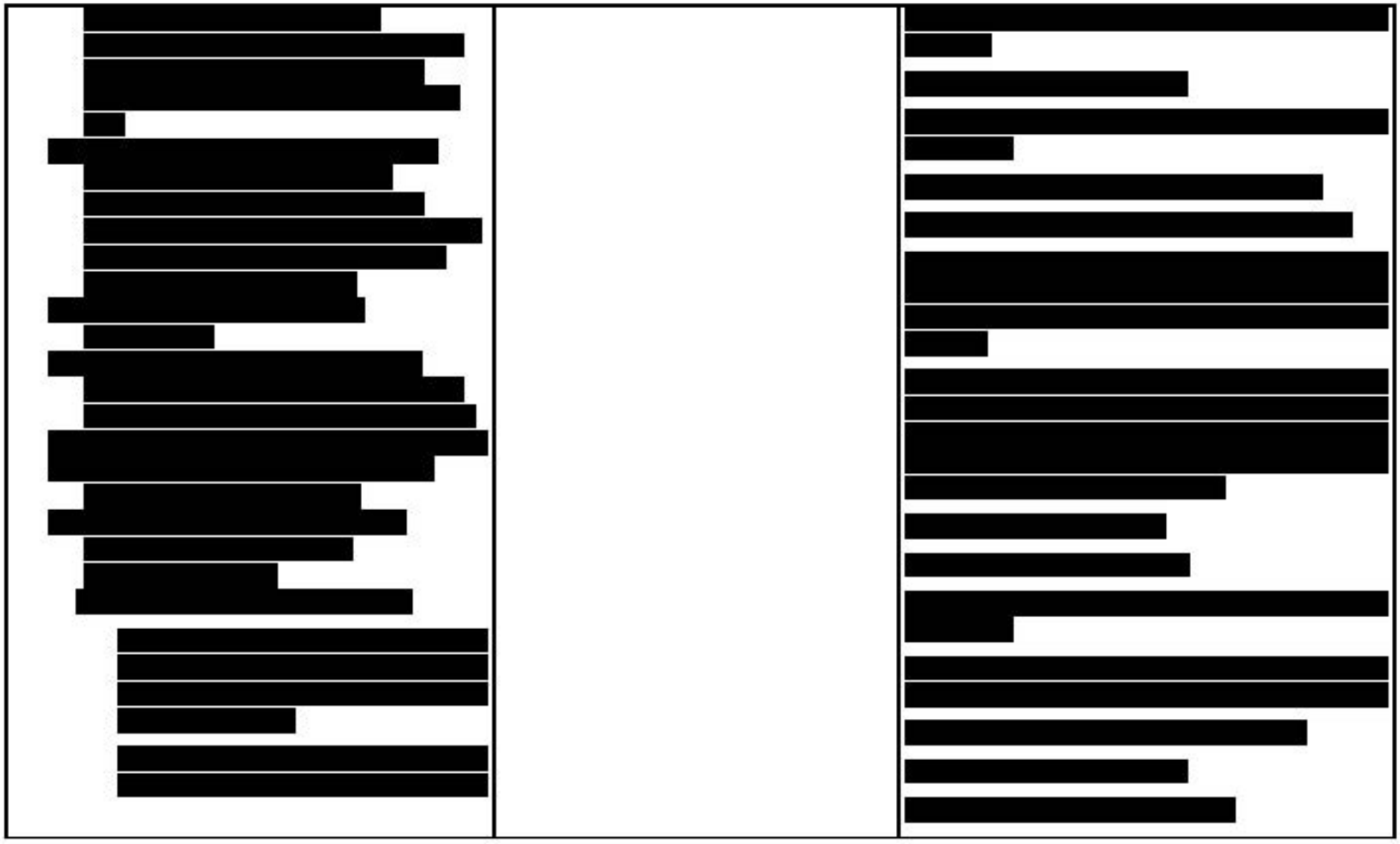
Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcome*, *study*) przedstawiono w Tab. 23.

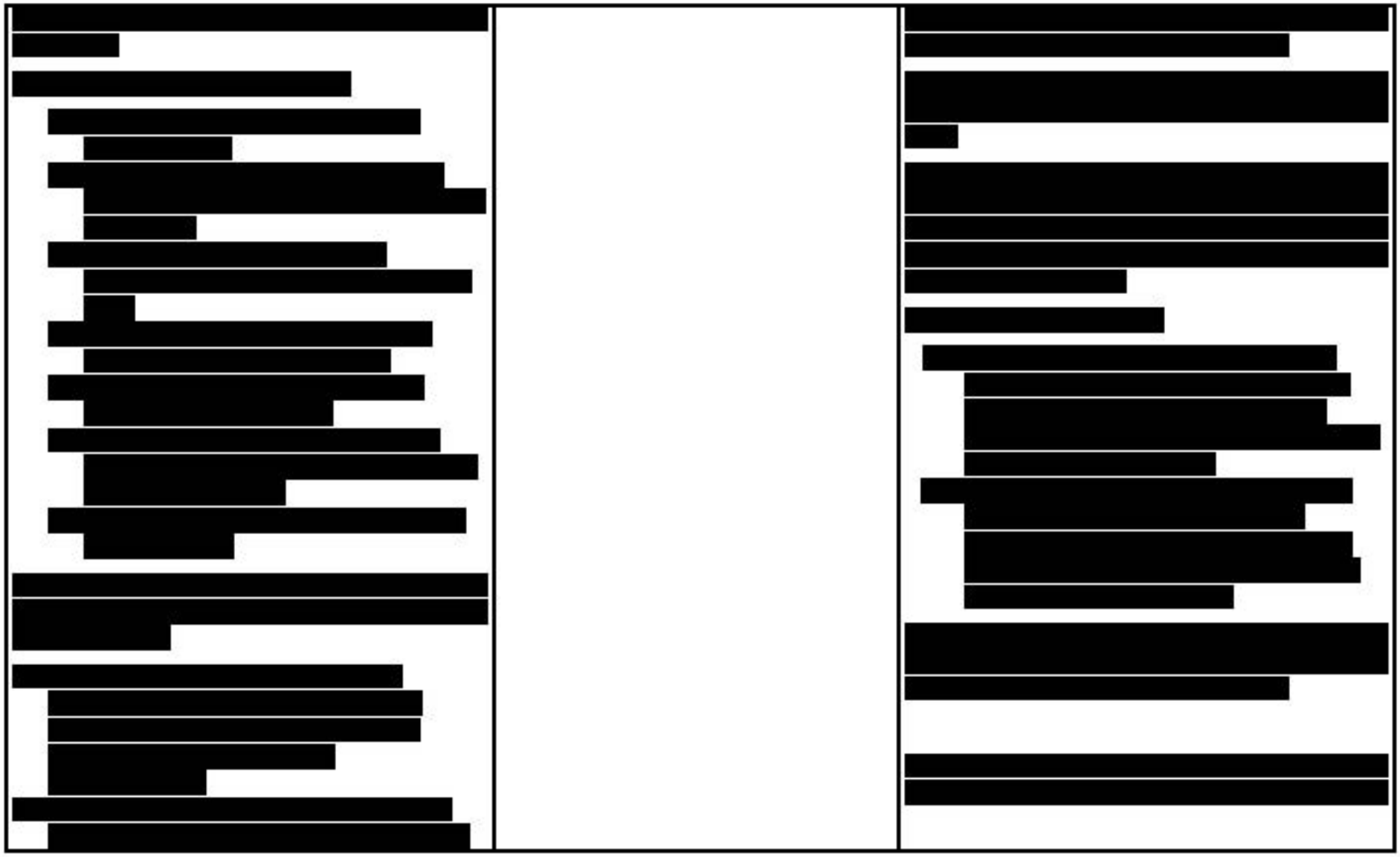
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC.
Interwencja (I)	kabozantynib (Cabometyx®)
Komparator (C)	sunitynib pazopanib temsyrolimus
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, • odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	RCT

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE RAKA NERKI (ICD-10 C 64)





[redacted]		[redacted]

Spis rysunków

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w krajach europejskich. 17
Rys. 2. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN w latach 1999-2015. 18
Rys. 3. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki. 21

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego. 9
Tab. 2. Skala Fuhrmana. 12
Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki. 12
Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki. 13
Tab. 5. Objawy raka nerki. 14
Tab. 6. Kategorie rokownicze według MSKCC. 15
Tab. 7. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce. 18
Tab. 8. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce. 19
Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla raka nerki. 19
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. 22
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 26
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 27
Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem. 29
[redacted] 32
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka nerki przy zastosowaniu kabozantynibu. 33
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla kabozantynibu. 35
Tab. 17. Zestawienie wybranych komparatorów. 36
Tab. 18. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ). 38
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – sunitynib. 40
Tab. 20. Działania niepożądane zgłaszane w związku z sunitynibem. 43
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – pazopanib. 47
Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – temsyrolimus. 49
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 56

Bibliografia

AHS 2017 https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf, dostęp online: 2018.09.18.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017 Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości 2017 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003961, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)"

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.

ChPL Cabometyx https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx#product-information-section [Dostęp: 28.08.2019 r.]

ChPL Sutent https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent [Dostęp: 28.08.2019 r.]

ChPL Torisel https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel [Dostęp: 28.08.2019 r.]

ChPL Votrient https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient [Dostęp: 28.08.2019 r.]

DGL https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html

EAU 2018 Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam TB, Marconi L, Merseburger AS, Fernández-Pello S, Tahbaz R, Volpe A, Ljungberg B, Bex A. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol. 2017 Dec 7. pii: S0302-2838(17)31001-1.

FDA 2017 https://www.drugs.com/newdrugs/exelixis-announces-u-s-fda-approval-cabometyx-cabozantinib-previously-untreated-advanced-renal-cell-4679.html [Dostęp: 28.08.2019 r.]

EMA 2012 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.

EMA 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/cabometyx-h-c-psusa-00010180-201711-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf [Dostęp: 28.08.2019 r.]

ESMO 2016 Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grunwald V, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168.

FDA 2007 Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

IQWiG 2018 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf, dostęp online: 2018.10.15.

KCC 2015 North SA; Canadian Kidney Cancer Forum 2015, Basappa N, Basiuk J, Bjarnason G, Breau R, Canil C, Heng D, Jewett MA, Kapoor A, Kollmannsberger C, Potvin K, Neil Reaume M, Dean Ruether J, Venner P, Wood L. Management of

advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. Can Urol Assoc J. 2015 May-Jun;9(5-6):164-70.

NCCN 2017 Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Fishman M, Gallagher TH, Gore JL, Hancock SL, Harrison MR, Kim W, Kyriakopoulos C, La Grange C, Lam ET, Lau C, Michaelson MD, Olencki T, Pierorazio PM, Plimack ER, Redman BG, Shuch B, Somer B, Sonpavde G, Sosman J, Dwyer M, Kumar R. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jun;15(6):804-834.

NICE 2009a Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA169] Published date: 25 March 2009, https://www.nice.org.uk/guidance/ta169, dostęp online: 2018.09.18.

NICE 2009b Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA178] Published date: 26 August 2009, https://www.nice.org.uk/guidance/ta178, dostęp online: 2018.09.18.

NICE 2011 Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA215] Published date: 23 February 2011 Last updated: 01 August 2013, https://www.nice.org.uk/guidance/ta215, dostęp online: 2018.09.18.

NICE 2018 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10231/documents/final-appraisal-determination-document, dostęp online: 2018.09.18.

Obwieszczenie MZ https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

PTOK 2013 Stelmach A, Potemski P (red.), Nowotwory układu moczowo-płciowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.

Rozporządzenie MZ 2012 Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).